

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



# **OSTEOPOROSE COMO FACTOR DE RISCO EM IMPLANTOLOGIA**

Manuel Castelo-Branco

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2013

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**OSTEOPOROSE COMO FACTOR DE RISCO EM  
IMPLANTOLOGIA**

Manuel Castelo-Branco

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Dissertação orientada pela Dra. Helena Francisco

2013

1. Introdução
2. Osteoporose
3. Tecido Ósseo e osteointegração
4. Implantes dentários e osteoporose
  - 4.1 Perspectiva histórica
  - 4.2 Taxas de sucesso e sobrevivência
5. Implantes e terapêutica com bifosfonatos
  - 5.1 Perspectiva histórica
  - 5.2 Classificação
  - 5.3 Indicações clínicas
  - 5.4 Mecanismo de acção
  - 5.5 Efeitos secundários e complicações
  - 5.6 Terapêutica
6. Conclusão

## **Resumo**

**Introdução:** A Osteoporose, sendo uma doença degenerativa óssea, é uma patologia que, *a priori*, poderá ser um factor de risco para a utilização de implantes dentários. A população mundial está a envelhecer, por avanço médico e tecnológico, e o número de pacientes mais idosos , que eventualmente padecem de osteoporose, e que acorrem aos consultórios dentários aumenta. Muitas vezes, o tratamento destes pacientes inclui a colocação de implantes.

**Objectivo:** Este trabalho teve como objectivo fazer uma pesquisa bibliográfica em que se analisava se a correlação entre a prática e sucesso da Implantologia, num ambiente desfavorável, como é o caso do existente num doente com Osteoporose e respectivo tratamento com bifosfonatos, é motivo suficiente para desaconselhar aquela terapêutica.

**Materiais e métodos:** Foi efectuada uma pesquisa online numa base de dados MEDLINE-PUBMED (1950-May 2013). Todas as publicações relevantes foram identificadas.

**Conclusão:** De acordo com os vários artigos encontrados, a conclusão era que não havia contra indicação para este tipo de tratamento, no entanto, mais estudos serão necessários, especialmente a longo prazo.

**Palavras-chave:** *osteoporose, implantes, bifosfonatos, e osteointegração.*

## **Abstract**

**Introduction:** Osteoporosis, being a bone degenerative disease, is a pathology that could be found as a risk factor for the use of dental implants. The world population is getting older, by means of increased knowledge, both in medical science and technology, so the number of older people, that has osteoporosis and seeking dental treatment is growing. Very often, that treatment also includes implants.

**Aims:** It's the purpose of this work to do a bibliographic research to find if an osteoporotic patient, medicated with bisphosphonates, is a reasonable enough contraindication to the use of dental implants.

**Materials and Methods:** An online search of the literature through MEDLINE-PUBMED (1950-May 2013) was performed. All the relevant publications were identified and full texts of these articles were obtained. .

**Conclusion:** According to the various studies found, the conclusion is that this condition is not a risk factor to implant therapy, nevertheless, more studies, especially long term ones, are necessary.

**Keywords:** *osteoporosis, implants, bisphosphonates and osseointegration.*

## **1. Introdução**

À medida que os avanços da Medicina vão sendo aprofundados, permitindo uma maior longevidade ao ser humano, certas patologias, neste caso inerentes ao avanço da idade, vão ficando cada vez mais prevalentes. É o caso da Osteoporose, doença degenerativa óssea mais frequente em mulheres, que poderá, eventualmente, interferir com o sucesso de uma terapêutica, hoje em dia muito implementada em Medicina Dentária, a Implantologia (9).

Vários tipos de implantes foram sendo usados ao longo da História, começando pelos heteroplásticos até aos actuais aloplásticos, desde osso e conchas de bivalves, passando pela porcelana, ouro, ferro, cobre, e outros metais, até ao séc. XX, onde se começou a aprofundar mais quer a técnica quer a fisiologia do campo biológico onde se iria manobrar. Assim, começaram a surgir tipos de implantes mais em conformidade com os conhecimentos que iam sendo adquiridos: trans-ósseos, endósseos, subperiosteos, em lâmina intra-óssea, chegando, por fim, ao implante com a forma da raiz do dente natural, feito em titânio e seus derivados. (2)

Estes implantes, sendo intraósseos, tinham de ser aceites pelo osso de uma forma que não houvesse rejeição, o que se veio a verificar, dando origem a um novo termo, a osteointegração, que preconiza uma ligação do osso àquele material de uma maneira estável ao longo do tempo (1).

As atenções voltaram-se, então, para os casos e condições em que havia fracasso do tratamento, nomeadamente quando as condições fisiológicas do próprio osso não eram as ideais. Integrando-se neste grupo, a Osteoporose é uma patologia em que o osso vai perdendo a sua densidade e tem maior tendência a fraturar. Afecta qualquer osso do corpo, no entanto, os ossos da bacia, da coluna vertebral e do punho são os mais atingidos. (9, 17)

A literatura sugere uma relação entre a osteoporose e a perda de osso na mandíbula; a perda dentária, que é comum em adultos idosos, pode ser devida a uma diminuição da densidade óssea mandibular. A perda de dentes afecta cerca de um terço dos adultos com idades superiores a 65 anos (14).

Na menopausa e no envelhecimento, o equilíbrio entre a reabsorção e a aposição ósseas está perturbado, havendo muito mais reabsorção que aposição, daí a perda de densidade óssea; quando se coloca um implante, o osso contíguo à parede metálica do

implante fica destruído, fruto da técnica cirúrgica. Desta forma, haverá uma remodelação óssea ao longo de toda esta interface. Se existe um qualquer impedimento, seja de ordem patológica ou fisiológica, para que esta remodelação não se faça, no todo ou em parte, a cirurgia falha. (17)

Um dos grupos de medicamentos mais usado hoje em dia para o tratamento da Osteoporose, que pode trazer consequências negativas para o tratamento com implantes, é o grupo dos bifosfonatos, que agem diminuindo a acção dos osteoclastos e, consequentemente, a reabsorção óssea. Há vários tipos, podem ser prescritos *per os* ou parentericamente e, como qualquer tipo de medicação, têm as suas vantagens e os seus riscos.(22).

## **2. A Osteoporose**

A osteoporose (OST) é definida como sendo uma doença esquelética sistémica caracterizada por uma diminuição de massa óssea e por uma deterioração microarquitectural do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade à fractura (9). Afecta cerca de 300 milhões de pessoas a nível mundial (11).

O tecido ósseo é um tecido dinâmico, bem organizado, que se remodela de acordo com o stress mecânico ambiental e a atividade hormonal. A remodelação óssea é regulada por uma combinação de reabsorção e aposição (5). As células principais são osteoblastos e osteoclastos, e desempenham a sua acção numa estrutura anatómica temporária denominada unidade multicelular básica (UMB). Uma UMB completamente desenvolvida consiste numa frente de osteoclastos, seguindo-se osteoblastos, aporte sanguíneo e o tecido conjuntivo associado (5). No processo de remodelação, a UMB inteira move-se para a frente e os osteoclastos reabsorvem o osso existente e morrem por apoptose; o osso reabsorvido é substituído por células formadoras de osso, osteoblastos, e por neo-formação óssea, processo que leva aproximadamente 3 meses (5).

Na OST, histomorfologicamente, podemos encontrar córtexes mais finos, trabeculação do córtex, redução da massa óssea trabecular, diminuição da espessura das trabéculas ósseas propriamente ditas e redução das ligações inter-trabeculares. O equilíbrio existente no osso normal entre a reabsorção e aposição é inexistente no osso

osteoporótico. Uma reabsorção óssea excessiva contrabalançada por um ineficaz neoformação de osso, traduz-se numa vincada perda de massa óssea (5).

Há vários mecanismos e condições que levam a um aumento da reabsorção óssea. A deficiência de estrogénios é uma causa comum de um turnover ósseo excessivo. Esta deficiência está associada a citoquinas e factores de crescimento locais, nomeadamente interleuquina (IL)- 1, IL-6, factor de transformação de crescimento (FTC), factor estimulador de colónias de macrófagos, e factor estimulador de colónias de granulócitos macrófagos. A deficiência de estrogénios também suprime a sobrevivência de osteócitos e diminui substancialmente a resposta dos osteoblastos aos estímulos mecânicos, deteção de micro falhas e reparação de osso mais antigo. Estes estão relacionados com a regulação, por defeito, de citoquinas como factores de crescimento *insulin-like*, factor de transformação de crescimento  $\beta$  e osteoprotegerina (OPG) (5).

A OST induzida por glicocorticosteróides ocorre através de uma contínua redução do número de osteoblastos e de uma diminuição da taxa de formação de osso, resultando numa perda óssea rápida. Estas alterações são causadas pela supressão da síntese da OPG e aumento da RANKL (receptor activador do NF- $\kappa$ B ligando), que é a citoquina pro-osteoclastogénica, produzida localmente, mais importante. É conhecido que a cicatrização de uma fractura está diminuída relativamente à mineralização do calo ósseo e às propriedades mecânicas neste tipo de OST (5).

As outras causas para a diminuição de massa óssea e para a fragilização do osso esquelético, para além das duas aqui referidas, têm consequências semelhantes, no que concerne à reparação óssea e *turnover* do osso osteoporótico. A mineralização também está comprometida num osso com um alto *turnover*, porque não há tempo suficiente para uma completa maturação da matriz óssea; estes factores contribuem para o problemático processo de cura na OST (5).

Os locais em que a fragilidade óssea é mais notória e, consequentemente, se traduz por um número mais elevado de fracturas, são a anca, o antebraço em distal, a coluna, e o úmero em proximal (9).

Em conjunto, as fracturas osteoporóticas são responsáveis por 2,7 milhões de fracturas em homens e mulheres na Europa, acarretando um custo de 36 biliões de Euros (9). Na Suécia, aproximadamente 6% dos homens e 21% das mulheres com idades entre os 50 e 84 anos são diagnosticados como tendo OST. A prevalência da



OST em homens acima dos 50 anos é de cerca de 3 vezes menos frequente do que em mulheres (9).

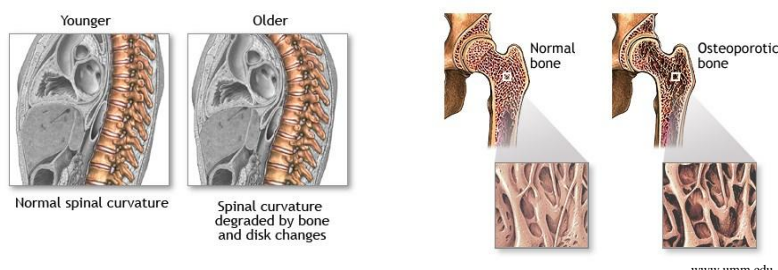


Fig. 1: A evolução de um osso normal para um osso osteoporótico

A OST é considerada como uma das maiores ameaças à saúde em 55% de americanos com idade superior a 50 anos, em que 80% dos atingidos são mulheres (18).

Local de fractura	Mulheres com 50 Anos	Homens com 50 Anos
Anca	22,9	10,7
Antebraço em distal	20,8	4,6
Coluna	15,1	8,3
Úmero em proximal	12,9	4,9
Total	46,4	22,4

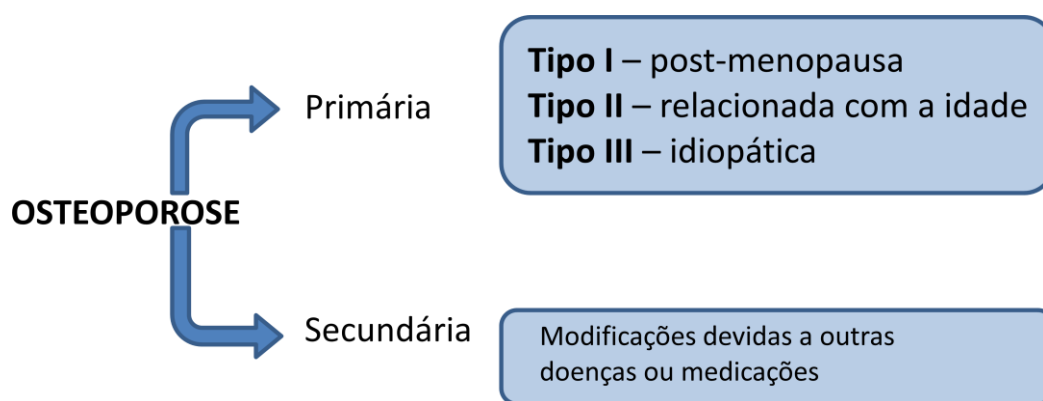
Adaptado de (9)

Tabela 1: Probabilidade de fractura osteoporótica no futuro, em %, na Suécia

Actualmente, utiliza-se para o diagnóstico da OST, a medição da densidade mineral óssea (BMD) através da contabilização da absorção de um feixe de raios-X de dupla energia (DXA) (5). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define OST a partir de um valor de densidade óssea superior a 2,5 do desvio-padrão abaixo da média de jovens adultas na faixa etária entre os 20 e os 40 anos, utilizando aquela técnica (12, citando 7). Os valores que são superiores a 1 do desvio-padrão abaixo da média de referência, são considerados normais (9). A base de dados de referência recomendada é a NHANES III, em medições do colo do fémur em mulheres com 20-29 anos de idade, como anteriormente recomendado pela International Osteoporosis Foundation. Estes critérios de diagnóstico para a OST são semelhantes aos anteriormente propostos pela OMS em 1994, diferindo destes ao especificar uma zona de referência, o colo do fémur,

providenciando uma faixa etária normal mais nova e aceitando critérios de diagnóstico para homens (9).

A OST classifica-se em Osteoporose Primária e Secundária, sendo que a primeira refere-se à diminuição da massa óssea decorrente da involução devida à idade e às variações hormonais próprias da menopausa, e a segunda refere-se às modificações devidas a outras doenças ou medicações (11); relativamente à OST Primária, ainda se pode subdividir em Tipo I – pós-menopausa, Tipo II – relacionada com a idade, e Tipo III – idiopática (3); assim, quer os factores desencadeantes quer os factores de risco são multifactoriais.



Adaptado de (3)

Fig. 2: Classificação da Osteoporose

### **3. Tecido Ósseo e Osteointegração**

O tecido ósseo é um tecido vivo que dá suporte aos músculos, protege órgãos vitais internos e armazena a grande maioria do cálcio do corpo (mais de 99% da quantidade de cálcio do corpo encontra-se no osso e dentes, os restantes 1% encontram-se no sangue). É constituído por uma rede resistente de moléculas elásticas de colagénio e cristais de fosfato de cálcio que endurecem e fortalecem aquela rede. A combinação destes dois elementos proporciona quer resistência quer flexibilidade ao osso para aguentar situações de stress da vida diária (15).

Existem dois tipos de osso no corpo humano – osso cortical ou compacto e osso trabecular ou esponjoso, tendo o primeiro um tecido denso, compacto, encontrando-se à periferia dos ossos, e o segundo um osso menos denso, mais leve, com uma estrutura trabeculada, e que se encontra no interior dos mesmos (15). O tecido ósseo é um tecido

dinâmico, bem organizado, que se remodela de acordo com o stress mecânico ambiental e a atividade hormonal. A remodelação óssea é regulada por uma combinação de reabsorção e aposição (5).

Ao longo da vida, o osso é constantemente remodelado, por processos de reabsorção, realizada por osteoclastos, e aposição, efectuada por osteoblastos. No processo de remodelação, a UMB inteira move-se para a frente e os osteoclastos reabsorvem o osso existente e morrem por apoptose; o osso reabsorvido é substituído por células formadoras de osso, osteoblastos, e por neo-formação óssea, processo que leva aproximadamente 3 meses (5). Várias hormonas e outras substâncias fazem a regulação destes dois processos, nomeadamente a calcitonina, a hormona paratiróideia, a vitamina D, o estrogénio (na mulher), a testosterona (no homem), entre outras (15,17).

A osteointegração foi primeiramente descrita por Brånemark *et al* em 1977, e foi definida por Albrektsson *et al* em 1981 como o contacto directo (ao nível da microscopia óptica) entre o tecido ósseo *in vivo* e o implante. Mais tarde, em 1991, foi sugerida uma definição mais biomecânica – o processo através do qual há uma fixação rígida, e clinicamente assintomática, de materiais aloplásticos ao osso durante carga funcional (1). A fixação rígida de um implante/osso pode ser verificada por meio de técnicas radio-estereofotogramicas e, pelo menos em implantologia crânio-facial, por análise de frequência de ressonância, que, sendo um método não invasivo, pode ser usado a qualquer altura do processo de osteointegração (1, 19).

A osteointegração é uma definição histológica, e, apenas parcialmente, uma definição clínica e radiográfica. Um implante pode ser considerado como osteointegrado num contexto de uma observação contínua, visto que mudanças na interface implante-osso podem ser graduais e não serem evidentes num nível de resolução radiográfico, pelo menos a curto prazo (2).

Para além das células ósseas diferenciadas, osteoblastos, osteoclastos e osteocitos, o tecido ósseo e tecidos adjacentes contêm uma certa quantidade de células menos diferenciadas. Estas células são de uma importância enorme para uma cicatrização óssea correta ou para uma ancoragem de um implante, visto que estas podem ser recrutadas para produzir células precursoras ósseas e, com tempo, desenvolverem-se em células ósseas diferenciadas (1). A osteoindução, ou seja, o recrutamento de células imaturas e a sua estimulação para se desenvolverem em pré-osteoblastos, é um mecanismo biológico básico, que ocorre regularmente na cicatrização de fraturas e na incorporação de implantes. De acordo com Frost (“The

Biology of Fracture Healing”, 1989), o trauma ao osso, medula e tecidos moles vai despoletar o subsequente processo de cicatrização por sensibilização de diferentes células sobreviventes a esse trauma; simultaneamente, a própria acção traumática faz libertar mensageiros locais, bioquímicos e biofísicos, que vão ajudar as células a responder e que as guiam para responder da maneira correta (1). Assim, este processo inicial de cicatrização inclui a osteoindução, um processo que se inicia imediatamente após o trauma e que se mantém muito ativo durante a primeira semana. A osteocondução depende largamente da osteoindução prévia. Vários tipos de fatores de crescimento ósseo são necessários para a formação de osso, nomeadamente fator de crescimento *insulin-like* (IGF I e II), fator de crescimento de fibroblastos, TGF  $\beta$  e fator de crescimento derivado das plaquetas (1).

No entanto, no caso dos implantes, a osteocondução não está dependente apenas das condições do osso, mas também do biomaterial usado e das suas propriedades; em materiais como cobre e prata, a osteocondução não é possível, de acordo com Albrektsson (“Principles of Osseointegration”, 1995), por exemplo (1).

A osteointegração não é um fenómeno isolado, antes um produto final da osteoindução e da osteocondução; assim, materiais que sejam demasiado tóxicos para permitir uma osteocondução também não serão osteointegrados. Mesmo que a osteointegração inicial seja dependente da osteoindução e da osteocondução, o termo implica que uma ancoragem óssea seja mantida ao longo do tempo . É conhecido que um movimento do implante na interface de, pelo menos, 150 $\mu$ m vai levar à formação de tecido mole em vez de osso. Mesmo que um ou dois pontos de contacto ósseo possam ser verificados, isso não representa uma verdadeira osteointegração de todo o implante (1).

## **4. Implantes Dentários e Osteoporose**

### **4.1. Perspectiva Histórica**

Desde os tempos antigos, do Egipto faraónico à América pré-Colombiana, que se conhecem várias tentativas para ultrapassar a perda de dentes, sendo esta por doença ou trauma, mas só em meados do séc. XX é que o estado da técnica e conhecimento

científico permitiram desenvolver um sistema válido e permanente para lidar com aquela situação. Esse sistema é o implante endósseo. No entanto, e como em qualquer novo tratamento e técnica, guidelines universais eram essenciais para uniformizar os estudos científicos e poder haver uma conclusão credível (2).

Só a partir de meados dos anos 70 é que se começou a falar dessa necessidade, fazendo-se uma conferência em 1978, a Consensus Development Conference, patrocinada pela N.I.H., Harvard, mas que não atingiu o objectivo pretendido.

Em 1982, em Toronto, teve lugar outra conferência, Conference on Osseointegration in Clinical Dentistry, em que se discutiu a ciência, os biomateriais e os achados da pesquisa clínica na área dos implantes osteointegrados dos laboratórios de P.-I. Brånemark (2). Esta conferência catalizou um profundo interesse académico em implantes dentários.

Até esta data, vários tipos de implantes tinham sido experimentados, com maior ou menor sucesso; no entanto, o processo de follow-up nunca atingiu nem o tempo de seguimento nem o grau de pormenor necessários para atingirem resultados credíveis (2).

#### **4.2. Taxas de sucesso e sobrevivência**

A OST, caracterizada por perda de osso, alteração da micro-estrutura e redução da capacidade regeneradora do osso, tem sido considerada como uma possível contraindicação ou factor de risco para a colocação de implantes (11). Há estudos histológicos em humanos com implantes osteointegrados que foram removidos de pacientes com osteoporose devido a um fracasso protético; os implantes em causa apresentavam osso sã em contacto com a superfície do implante, e a percentagem do rácio osso-contacto com o implante confirma que havia osteointegração (11). Noutros casos, foi feita uma análise histológica comparativa entre implantes sem carga de pacientes com e sem OST. A percentagem do rácio osso-contacto com implante não mostrou diferenças entre os dois grupos ( Shibili *et al.* Citado por 11). Num estudo publicado por Mombelli e Cionca (12) em que se analisava o papel de várias doenças sistémicas no processo de osteointegração de implantes dentários a longo prazo, relativamente à OST, não foram encontradas correlações, sendo a taxa de sucesso da ordem dos 95%, e os implantes não osteointegrados devidos a outras causas (12). Noutro estudo (18), em que se relacionava não propriamente a OST, mas os fármacos

usados para o seu tratamento, verificou-se que o uso de bifosfonatos quando da colocação do implante, estava relacionado com o fracasso do implante, numa proporção de três para um, relativamente a pacientes em que o implante foi integrado. No estudo de Shokri *et al* (19), foi referido que implantes com rosca e implantes compridos proporcionavam uma maior estabilidade mecânica após a colocação.

Noutro estudo para avaliar a osteointegração em mulheres pós-menopausa, com idades compreendidas entre os 48 e os 70 anos, 19 das quais com um diagnóstico de OST por densitometria, e 20 cujo diagnóstico era normal, foram colocados 82 implantes mandibulares (39 no grupo com OST, 43 no grupo de controle). Após 9 meses, os resultados foram analisados por ortopantomografia e também por biópsias da mandíbula, que demonstraram não haver diferenças entre os dois grupos (Amorim MA *et al* citado por 11). Num estudo retrospectivo com um *follow-up* de 3 anos e 4 meses a 70 implantes colocados em pacientes diagnosticados com OST ao nível lombar da coluna e anca, obteve-se uma taxa de sucesso de 97% e 97,3% para a maxila e mandíbula, respectivamente (Friberg B *et al* citado por 11)

## **5. Implantes e Terapêutica com Bifosfonatos**

### **5.1 Perspectiva Histórica**

Os bifosfonatos (BF) são um importante grupo de fármacos usados para o tratamento de patologias metabólicas e oncológicas que envolvem o aparelho esquelético.

Nos anos 30, sabia-se que pequenas quantidades de polifosfatos eram capazes de inibir a cristalização de sais de cálcio, tais como o carbonato de cálcio, e, nos anos sessenta, foi demonstrado que o pirofosfato inorgânico, um polifosfato natural e bem conhecido como um produto de várias reações biossintéticas no corpo humano, estava presente no soro e urina e podia impedir a calcificação ligando-se aos recém-formados cristais de hidroxiapatite (23). Foi proposto que o pirofosfato inorgânico seria a maneira do corpo de prevenir a calcificação dos tecidos moles e de regular a mineralização do osso. Tentativas de explorar estas descobertas usando pirofosfato e polifosfatos para inibir calcificações ectópicas em vasos sanguíneos, pele e rins de animais de laboratório, só funcionavam quando os compostos eram injetados. Quando eram administrados *per*

os, eram inativados por serem hidrolisados no trato gastro intestinal (23). Na tentativa de descobrir drogas análogas mas que resistissem à hidrólise, foram estudadas vários tipos de compostos; um deles, em que se substituiu o oxigénio central da molécula de pirofosfato por um átomo de carbono, deu origem aos bifosfonatos. A este carbono ligam-se duas cadeias laterais, em que uma é um grupo hidroxilo, e a outra cadeia é variável, e dá origem às várias moléculas de BF (22).

## **5.2 Classificação**

As duas grandes categorias de BF são os que contêm azoto (N), como o alendronato, pamidronato, ibandronato, neridronato, risedronato e o zoledronato, e os que não contêm N, nomeadamente o etidronato e o clodronato. Estes últimos são metabolizados rapidamente (menos de 1% absorvido), enquanto que os primeiros são muito mais potentes e não são metabolizados (por exemplo, o ibandronato e zoledronato têm taxas de absorção de 50 e 62%, respectivamente), sendo a porção não utilizada excretada pela urina sem alterações (8, 10, 13, 20, 22). Por fim, sendo os mais potentes desta família, os BF que têm um átomo de N num anel heterocíclico, encontram-se o risedronato e o zoledronato (13, 22).

## **5.3 Indicações Clínicas**

Uma das primeiras aplicações clínicas dos BF foi o uso do etidronato como inibidor da calcificação na fibrodisplasia ossificante progressiva e também em doentes que tinham feito a cirurgia de substituição total da anca para impedir subseqüentes ossificações heterotópicas e melhorar a mobilidade. Também foram usados, inicialmente como agentes marcadores, em imagiologia, função que ainda cumprem, devido ao facto de se poderem ligar a um isótopo de tecnécio emissor de radiação  $\gamma$  (23).

No entanto, o papel em que os BF se distinguiram mais foi como inibidores de reabsorção óssea (21, 22), especialmente em doenças onde não existia nenhum tratamento eficaz anteriormente. Assim os BF tornaram-se o tratamento de primeira escolha em doenças de ossos em que uma exagerada actividade osteoclástica é um pormenor importante, como a doença de Paget do osso, a doença óssea metastática e osteolítica, a hipercalcémia maligna, bem como a osteoporose (23).

Outra área em que o uso dos BF tem sido proeminente é em oncologia. Muitos processos cancerosos estão associados a hipercalcémia e/ou aumento de destruição

óssea; os BF são extremamente capazes no tratamento de problemas ósseos malignos derivados, nomeadamente, do mieloma, em metástases do cancro da mama e da próstata, cancro do pulmão, carcinoma renal e outros tumores sólidos (23).

Relativamente à OST, que até à década de 90 tinha poucos tipos de tratamento, os BF revelaram-se como o tratamento de eleição, sendo o etidronato o primeiro a ser usado, seguindo-se o alendronato e o risedronato. Conseguem aumentar a massa óssea e reduzir a taxa de fracturas da coluna em 30 a 50% (22, 23).

#### 5.4 Mecanismo de acção

O modo de acção dos BF está ligado à estrutura química do fármaco – dois grupos fosfato ligados a um átomo de carbono central, o que vai formar uma estrutura tridimensional, apresentando cargas negativas naqueles grupos fosfato (Fig. 3). Esta disposição molecular, que se assemelha à hidroxiapatite, vai dar à molécula uma grande afinidade para os iões cálcio, carregados positivamente, que se encontram à superfície do osso e, assim, vai permitir ao BF ligar-se ao osso, interromper a função osteoclástica e induzir a apoptose (8, 10, 20).

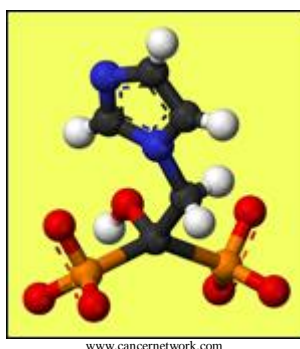


Fig. 3: Estrutura básica de uma molécula de Bifosfonato

Assim, os BF passam para o interior do osteoclasto, onde vão inibir uma enzima chave na via do ácido mevalónico, a farnesilpirofosfato sintetase. Esta inibição vai bloquear a prenilação de pequenas GTPases, como o Ras, Rho e Rac, que são moléculas sinalizadoras em funções chave do osteoclasto, como a manutenção do citoesqueleto e a formação de pseudópodes na membrana (22). Nos BF que não contêm N, a inibição é feita por um mecanismo envolvendo a acumulação de análogos não hidrolisáveis de ATP, que interrompem a função celular e promovem a apoptose (22).



### 5.5 Efeitos Secundários e Complicações

Os BF podem ser nefrotóxicos, especialmente os administrados IV, se bem que esta toxicidade tenha relação com a dose máxima administrada e não propriamente devido á exposição do fármaco. Desta forma, os BF não devem ser prescritos a doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada de 30 ml/min ou menos (22).

Os BF tomados diariamente por via oral têm sido associados a úlceras esofágicas, esofagite e hemorragia; no entanto, estes efeitos secundários diminuem com uma toma semanal (alendronato, risedronato) ou mensal (ibandronato, risedronato) (21, 22).

Relativamente aos BF IV, o mais comum efeito secundário é um sintoma gripal, auto-limitado, que persiste durante cerca de três dias a seguir à primeira administração, mediado por monócitos circulantes e por ativação de subtipos específicos de células T (21, 22).

Uma complicação que se observa em pacientes com medicação de BF, sejam ela oral ou intravenosa, é a osteonecrose da maxila (ONM), que é clinicamente caracterizada por uma área de osso exposta, na mandíbula, maxila ou palato, que tipicamente sara mal ou não sara durante um período de 6 a 8 semanas. A patogénese da ONM está mal compreendida, e o papel que os BF têm neste processo é desconhecido (13), no entanto, parece dever-se ao facto de haver um baixo *turnover* do osso que é induzido pelos BF; apesar do efeito primário ser anti-reabsorção óssea, a estreita relação osteoclastos/osteoblastos leva a que, a longo termo, também se faça sentir um efeito anti-neoformação óssea (10). No entanto, a frequência de ONM é nitidamente superior na terapêutica IV especialmente em pacientes do foro oncológico, tratados maciçamente e por longo tempo com BF na quimioterapia (8,13).

O risco estimado corrente de pacientes com OST tratada com BF que desenvolvem ONM vai de 1/20.000 a 1/100.000 pacientes-anos (13). Esta necrose ocorre mais frequentemente em pacientes com periodontite, pelo que o clínico deve inteirar-se do estado de saúde oral do paciente antes de prescrever BF.

É importante ter a noção que a ONM ocorre mais frequentemente em doentes com malignidade e que têm vindo a ser tratados com vários tratamentos de BF IV, do que em mulheres com OST pós-menopausa e que tomam BF orais (10).

Apesar do risco de ONM, os BF continuam o fármaco de 1ª escolha no tratamento da OST ainda hoje, sendo esse tratamento prescrito a longo prazo (18).

Tabela 2: Factores de risco para o desenvolvimento de ONM (adaptado de [11](#))

<u>Factores Sistémicos</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de BF</li> <li>- Dosagem e tempo de administração de BF</li> <li>- Medicacões concomitantes (imunossupressores, esteróides, anti-angiogénicos, etc.)</li> <li>- Doenças Sistémicas (diabetes, imunodeficiências, etc.)</li> </ul>
<u>Factores Locais</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrações dentárias</li> <li>- Cirurgia oral</li> <li>- Trauma da mucosa por atrito</li> <li>- Doença periodontal</li> <li>- Má higiene oral</li> </ul>

Em pacientes tratados com zoledronato, verificou-se haver um aumento da incidência de fibrilhação auricular, como efeito secundário grave (22).

Recentemente, a evidência sugere que, em tratamentos a longo prazo, os BF podem ser associados a fracturas atípicas do fémur. O mecanismo fisiopatológico deste tipo de fractura pode estar relacionado com a afinidade dos BF para com zonas de remodelação óssea aumentada, acumulando-se em altas concentrações na matriz óssea. Isto vai levar a uma ausência prolongada de atividade osteoclástica na zona, o que, aliado à ligação osteoclasto-osteoblasto, impede os osteoblastos de procederem à reparação de micro-traumas nesse local (21, 22).

## **5.6 Terapêutica**

Os BF podem ser administrados intravenosa, muscular (no caso do neridronato (20)) e oralmente.

Estes fármacos podem ser encontrados no tecido ósseo mais de 10 anos após a sua administração. No entanto, foi relatado que a acção anti-osteoclástica é diminuída após a formação de osso novo sobre a camada óssea que contém BF (8).

Os BF orais são usados no tratamento de doenças como a osteoporose e Doença de Paget (8). Encontram-se neste grupo o alendronato e o risedronato que, aliados à redução de fracturas vertebrais e não-vertebrais, à experiência a longo prazo, à

tolerância por parte da maioria dos doentes e ao baixo custo dos genéricos, são os fármacos de primeira escolha (10). O maior problema na terapia oral é atingir os níveis desejados no sangue. Quando a via de administração é oral, menos de 1% é que é absorvido, independentemente da dose; assim, para maximizar a absorção, é aconselhada a administração em jejum com água, esperando-se 30 minutos para se comer (13). Também um dos efeitos adversos mais relatado ultimamente destes BF tem sido a acção nefasta a nível da mucosa esofágica que pode levar a úlceras e eventualmente ao cancro. Assim tem-se preconizado também a administração do fármaco em jejum, com bastante água e recomenda-se aos pacientes a manterem-se em pé por cerca de 30 minutos após a toma. Com estas recomendações, o uso destes BF deixou de estar conotado com um aumento da incidência do cancro do esófago (10).

Os BF intravenosos (IV), são administrados a doentes com cancro da mama, mieloma múltiplo, metástases ósseas e hipercalcémia maligna, para além da OST (8). Nos casos em que há sintomas ou contra-indicações gastro-intestinais, esta forma de BF pode ser usada, sendo que o zolendronato, para além de estar bastante estudado e de ter demonstrado uma efectiva diminuição de fracturas, quer vertebrais, quer não-vertebrais, é o fármaco mais prescrito (10).

Os BF foram alvo de uma série de estudos que relataram que uma terapêutica durante 3 a 4 anos com estes fármacos é efectiva na redução do risco de fractura vertebral e não-vertebral em mulheres com OST (4).

No entanto, há uma grande controvérsia sobre a duração ideal do tratamento, especialmente desde que foram relatados casos de fracturas atípicas subtrocanterianas e de ONM em tratamentos prolongados com BF. A Food and Drug Administration (FDA) analisou dois estudos em que se utilizava BF por mais 3 ou 5 anos, para além do recomendado, tendo chegado à conclusão que não era benéfico a continuação do tratamento para além de 5 anos (4 citando 6). De referir, no entanto, que nem todos os BF são iguais: assim, enquanto que com o alendronato e o zoledronato, a taxa de perda óssea após o fim da terapêutica era semelhante à existente durante o tratamento, com o risedronato essa taxa era maior; relativamente ao ibandronato, não há estudos que se debrucem sobre este aspecto. Verifica-se, assim, uma necessidade de ter em mente qual o fármaco usado, de maneira que se possa, com certeza, prescrever um fim da terapêutica sem consequências graves para o doente (4).

Em estudos recentes, relatou-se uma correlação entre mulheres em que o implante não foi osteointegrado e uma concomitante terapêutica com BF, contrariamente a mulheres com êxito no implante e que não tomavam BF.

Nesses estudos, também se recomendava o corte da terapia com BF por 3 a 6 meses anteriores à inserção do(s) implante(s), e por vários meses após a inserção, para permitir a remodelação óssea. No entanto, é ainda necessário verificar se uma suspensão do tratamento com BF é realmente benéfica para o sucesso do implante e, igualmente, e não menos importante, pesar os riscos desta suspensão relativamente ao tratamento em curso da OST (18).

No respeitante à terapêutica propriamente dita, face ao grande leque de BF disponíveis, e sabendo-se da sua eficácia relativamente à prevenção de fraturas vertebrais em mulheres com OST pós-menopausa, como se pode escolher um tratamento de primeira linha? Teoricamente, qualquer um dos tipos de BF aqui falados pode ser escolhido, dependendo do julgamento clínico e, quando apropriado, da preferência do paciente; e, neste caso, fala-se do modo de administração, tendo em conta que a via oral é mais associada a uma má adesão ao tratamento, por parte do paciente, a menos que este tenha uma vida regrada, adaptada ao tratamento *per os*. Os BF IV são mais preferidos por pacientes menos regrados, onde uma toma anual ou de três em três meses é mais aceite (13).

No entanto, a história clínica do paciente tem que ter um papel chave nesta escolha, visto haver situações em que é preferível optar por este ou aquele BF, ou por esta ou aquela via de administração (13).

## **6. Conclusão**

Feita uma análise dos artigos revistos, chega-se à conclusão que, *a priori*, a associação de uma terapêutica com BF em situações de OST não é condição suficiente para desaconselhar o uso de implantes em pacientes com aquela medicação, desde que, em princípio, se façam as alterações da terapêutica preconizadas pelo estudo de Yip *et al* (18); de igual modo, o facto de se ter uma patologia como a OST também não é um factor absoluto para se negar aquele tipo de tratamento dentário. Como foi visto, o sucesso da aplicação de um implante está dependente de um conjunto de factores nem todos eles relacionados com a OST. O sucesso da aplicação de um implante mede-se, isso sim, pelo nível de osteointegração desse implante ao osso, e verificou-se que

mesmo em doentes osteoporóticos e sob uma medicação com BF, o índice de osteointegração se encontrava no intervalo de aceitação preconizado (11,12).

Assim, a conclusão deste trabalho é que a OST não é uma condição que desaconselhe o uso de implantes. No entanto, há que ter em conta todos os outros factores que podem estar associados a uma patologia deste tipo, e que podem, eventualmente, pôr em risco o sucesso desta prática.

### **Referências bibliográficas**

1. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. Eur Spine J (2001) 10:S96-S101.
2. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson A R. **The Long-Term Efficacy of Currently Used Dental Implants: A Review and Proposed Criteria of Success. JOMI on CD-ROM, 1986 Jan (11-25)**
3. Beikler T, Flemmig T F. Implants in the medically compromised patient. Crit Rev Oral Bio Med. 2003 14:305.
4. **Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis – For Whom and for How Long?. N Engl J Med 366;22; NEJM.ORG; May 31, 2012.**
5. Erdoğan O, Shafer DM, Taxel P, Freilich MA. A review of the association between osteoporosis and alveolar ridge augmentation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Dec;104(6):738.e1-13.
6. **Food and Drug Administration. Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011.**

7. Glaser D L, Kaplan F S. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. Spine (1997) 22:12S-16S.

8. **Javed F, Almas K. Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A Literature Review. J Periodontol 2010; 81: 479-484.**

9. Kanis J A, Burlet N, Cooper C, Delmas P D, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli, on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int (2008); 19:399-428.

10. **Lems WF, den Heijer M. Established and forthcoming drugs for the treatment of osteoporosis. The Netherlands Journal of Medicine May 2013, Vol. 71, No 4: 188-193.**

11. Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Calvo-Catalá J, Labaig-Rueda C. Implant treatment in patients with osteoporosis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Jan 1;15(1):e52-7.

12. **Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. Clin Oral Implants Res. 2006 Oct;17 Suppl 2:97-103. Review. Erratum in: Clin Oral Implants Res. 2006 Dec;17(6):746.**

13. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? Q J Med 2011; 104:281-300.

14. **The National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. Oral Health and Bone disease. [www.bones.nih.gov](http://www.bones.nih.gov) (January 2012).**

15. The National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. What is bone?. [www.bones.nih.gov](http://www.bones.nih.gov) (January 2012).

16. **World Health Organization (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. WHO, Geneva.**
17. [www.niams.nih.gov/Health\\_Info/Bone/Osteoporosis/osteoporosis\\_hoh.asp](http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis/osteoporosis_hoh.asp) .  
Osteoporosis Handout on Health. October 2011.
18. **Yip JK, Borrell LN, Cho S-C, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. J Clin Periodontol 2012; doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01854.x.**
19. Shokry M, Daraeighadikolaei A. Measurement of primary and secondary stability of dental implants by resonance frequency analysis method in mandible. Int J Dent 2013; 2013 Art ID 506968, 5 pages.
20. **Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Adami S. Clinical Development of neridronate: potential for new applications. Therapeutics and Clinical Risk Management 2013;9 139-147.**
21. Subhagit D, Crockett JC. Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment. Drug Design, Development and therapy 2013;7 435-448.
22. **Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, Recker RR, Shane E, Shoback D, Potts JT. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, July 2012, 97(7):2272-2282.**
23. Russell RG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. Pediatrics Volume 119, Supplement 2, March 2007: S150-S162.